VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Sialanar 320 míkrógrömm/ml mixtúra, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur 400 míkrógrömm af glýkópyrroníumbrómíði sem jafngildir 320 míkrógrömmum af glýkópyrroníumi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml inniheldur 2,3 mg natríumbensóat (E211).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn
Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við einkennum alvarlega aukins munnvatnsrennslis (þrálát sjúkleg slefa) hjá börnum og unglingum 3 ára og eldri með langvinna taugasjúkdóma.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu af meðferð barna með taugasjúkdóma skulu ávísa Sialanar.

Skammtar

Vegna þess að engin gögn liggja fyrir um öryggi til lengri tíma, er Sialanar ætlað til notkunar til skamms tíma í lotum (sjá kafla 4.4).

Börn – börn og unglingar 3 ára og eldri
Skammtaáætlun fyrir glýkópyrroníum er byggð á þyngd barnsins, frá u.þ.b. 12,8 míkrógrömmum/kg í hverjum skammti (jafngildir 16 míkrógrömmum/kg í hverjum skammti af glýkópyrroníumbrómíði), þrisvar á dag og aukin um þá skammta sem koma fram í töflu 1 hér fyrir neðan, á 7 daga fresti. Halda skál áfram títrun skammta þar til verkun og aukaverkanir eru í jafnvægi og þeir auknir eða minnkaðir eftir því sem við á, þar til náð er 64 míkrógrömmum/kg af líkamsþyngd í stökum hámarksskammti af glýkópyrroníumi eða 6 ml (1,9 mg glýkópyrroníum, sem jafngildir 2,4 mg af glýkópyrroníumbrómíði) þrisvar á dag, hvort sem er minna magn. Títrun skammta skal vera í samráði við umönnunaraðila til að meta bæði verkun og aukaverkanir þar til viðunandi viðhaldsskammti er náð.

Hægt er að lágmarka aukaverkanir með því að nota minnsta virka skammtinn sem þarf til að hafa stjórn á einkennum. Það er mikilvægt að umönnunaraðilinn athugi rúmmál skammtsins í munngjafarsprautunni áður en hann er gefinn. Hámark rúmmáls stærsta skammts er 6 ml. Ef fram kemur þekkt andkólínvirk aukaverkun þegar skammturinn er aukinn, skal minnka skammtinn í þann skammt sem gefinn var á undan og hafa eftirlit með aukaverkuninni (sjá kafla 4.4). Ef aukaverkunin hjaðnar ekki skal hætta meðferðinni. Ef fram kemur hægðatregða, þvagteppa eða lungnabólga (sjá kafla 4.8) skal hætta meðferðinni og hafa samband við meðferðarlækninn.
Yngri börn geta verið næmari fyrir aukaverkunum og hafa skal það í huga við aðlögun skammta.

Eftir tímabil skammtatítrunar skal hafa eftirlit með auknu munnvatnsrennsli hjá barninu, í samstarfi við umönnunaraðila með ekki lengra en 3 mánaða millibili, til að meta breytingar á verkun og/eða þolanleika með tímanum og skammturinn aðlagaður í samræmi við það.

Í töflu 1 eru skammtar í ml af mixtúru fyrir hvern þyngdarflokk við hverja skammtaaukningu.
Tafla 1. Skammtatafla fyrir börn og unglinga með eðlilega nýrnastarfsemi.

Þyngd	**Skammtaþrep 1**	**Skammtaþrep 2**	**Skammtaþrep 3**	**Skammtaþrep 4**	**Skammtaþrep 5**
Kg	**(~12,8µg/kg)** [1]	**(~25,6µg/kg)** [1]	**(~38,4µg/kg)** [1]	**(~51,2µg/kg)** [1]	**(~64µg/kg)** [1]
	ml	**ml**	**ml**	**ml**	**ml**
13-17	0,6	1,2	1,8	2,4	3*
18-22	0,8	1,6	2,4	3,2	4*
23-27	1	2	3	4	5*
28-32	1,2	2,4	3,6	4,8	6*
33-37	1,4	2,8	4,2	5,6	6*
38-42	1,6	3,2	4,8	6*	6
43-47	1,8	3,6	5,4	6*	6
≥48	2	4	6*	6	6

[1] vísar til µg/kg af glýkópyrroníumi
*Hámark staks skammts í þessum þyngdarflokki

<u>Sérstakir sjúklingahópar</u>

Börn – börn <3 ára
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun glýkópyrroníumbrómíðs hjá börnum frá fæðingu að 3 ára aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Fullorðnir
Sialanar er aðeins ætlað til notkunar hjá börnum. Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum liggja fyrir um notkun glýkópyrroníums hjá fullorðnum með afbrigðilega slefu.

Aldraðir
Sialanar er aðeins ætlað til notkunar hjá börnum. Aldraðir hafa lengri helmingunartíma brotthvarfs og minni úthreinsun lyfja og einnig liggja minni upplýsingar fyrir til stuðnings verkunar við notkun til skamms tíma. Sem slíkt ætti ekki að nota Sialanar hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Skert lifrarstarfsemi
Engar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Glýkópyrroníum er aðallega úthreinsað úr blóðrásinni með útskilnaði um nýru og skert lifrarstarfsemi er ekki talin valda klínískt markverðri aukningu almennrar útsetningar fyrir glýkópyrroníumi.

Skert nýrnastarfsemi
Minnka skal skammta um 30% hjá sjúklingum með vægt til miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR <90 - ≥30 ml/mín./1,73 m^2) (sjá töflu 2). Ekki má nota lyfið hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR <30 ml/mín./1,73 m^2), þar á meðal hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þarfnast skilunar (sjá kafla 4.3).

Tafla 2. Skammtatafla fyrir börn og unglinga með vægt til miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Þyngd	Skammtaþrep 1	Skammtaþrep 2	Skammtaþrep 3	Skammtaþrep 4	Skammtaþrep 5
Kg	**(~8,8µg/kg)** [1]	**(~17,6µg/kg)** [1]	**(~27,2µg/kg)** [1]	**(~36µg/kg)** [1]	**(~44,8µg/kg)** [1]
	ml	**ml**	**ml**	**ml**	**ml**
13-17	0,4	0,8	1,2	1,7	2,1*
18-22	0,6	1,1	1,7	2,2	2,8*
23-27	0,7	1,4	2,1	2,8	3,5*
28-32	0,8	1,7	2,5	3,4	4,2*
33-37	1	2	2,9	3,9	4,2*
38-42	1,1	2,2	3,4	4,2*	4,2
43-47	1,2	2,5	3,8	4,2*	4,2
≥48	1,4	2,8	4,2*	4,2	4,2

[1] vísar til µg/kg af glýkópyrroníumi
*Hámark staks skammts í þessum þyngdarflokki

Aðferð við lyfjagjöf

Eingöngu til inntöku.

Samtímis gjöf með mat veldur umtalsverðri minnkun á altækri útsetningu fyrir lyfinu (sjá kafla 5.2). Gefa skal skammta minnst einni klukkustund fyrir eða minnst tveimur klukkustundum eftir máltíð eða á svipuðum tímum miðað við neyslu matar. Forðast skal mjög fituríkan mat. Þegar sérstakar þarfir barns valda því að samtímis gjöf með mat er æskileg, skal alltaf skammta lyfið með sama hætti með matnum.

Stingið millistykkinu fyrir sprautuna í hálsinn á glasinu. Stingið enda munngjafarsprautunnar í millistykkið og gætið þess að hann sitji fastur. Snúið glasinu á hvolf. Dragið bulluna varlega niður að réttu magni (sjá töflur 1 og 2 um réttan skammt). Snúið glasinu rétt. Fjarlægið munngjafarsprautuna. Setjið munngjafarsprautuna í munn barnsins og þrýstið á bulluna til að gefa lyfið varlega. Ef barninu er gefið lyfið í gegnum næringarslöngu skal skola slönguna með 10 ml af vatni þegar búið er að gefa lyfið.

Þvo skal munngjafarsprautuna varlega með volgu vatni og láta hana þorna eftir hverja notkun (þ.e. þrisvar á dag). Notið ekki uppþvottavél.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðganga og brjóstagjöf.

Gláka.

Þvagteppa.

Alvarlega skert nýrnastarfsemi (eGFR<30 ml/mín./1,73m^2), þar með talið þeir sem eru með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem krefst skilunar.

Saga um þarmastíflu, sáraristilbólgu, þarmalömun, þrengingu í neðra magaopi og vöðvaslensfár.

Samhliðameðferð með kalíumklóriði í föstu formi til inntöku og andkólínvirkum lyfjum (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ankólínvirk áhrif

Andólínvirk áhrif svo sem þvagteppa, hægðatregða og ofhitnun vegna hömlunar á svitamyndun geta verið skammtaháð og erfitt að meta þau hjá fötluðu barni. Eftirlit lækna og umönnunaraðila er nauðsynlegt og að fylgt sé eftirfarandi leiðbeiningum um stjórnun:

Umönnunaraðilinn skal stöðva meðferðina og leita ráða hjá þeim sem ávísar lyfinu ef fram kemur:

- hægðatregða
- þvagteppa
- lungnabólga
- ofnæmisviðbrögð
- sótthiti
- í mjög heitu veðri
- breytingar á hegðun

Þegar mati á tilvikinu er lokið ákveður sá sem ávísar lyfinu hvort hætta skuli alveg meðferðinni eða hvort henni skuli haldið áfram með lægri skammti (sjá kafla 4.2).

Skortur á upplýsingum um öryggi til lengri tíma

Engar upplýsingar hafa verið gefnar út um öryggi umfram 24 vikna meðferðartíma. Með tilliti til takmarkaðra upplýsinga um öryggi til lengri tíma og óvissu um mögulega hættu á krabbameinsvaldandi áhrifum, skal heildar meðferðartíminn vera eins stuttur og mögulegt er. Ef þörf er á samfelldri meðferð (t.d. við líknandi meðferð) eða ef meðferðin er endurtekin með hléum (t.d. við meðferð langvinns sjúkdóms sem ekki er líknandi) skal íhuga vandlega ávinning og áhættu í hverju tilviki fyrir sig og hafa náið eftirlit með meðferðinni.

Vægt til miðlungi alvarlega aukið munnvatnsrennsli

Vegna þess að líkur á ávinningi eru litlar og þekktra aukaverkana skal Sialanar ekki gefið börnum með vægt til miðlungi alvarlega aukið munnvatnsrennsli.

Hjarta

Nota skal glýkópyrroníum með varúð hjá sjúklingum með brátt hjartadrep, háþrýsting, kransæðasjúkdóm, hjartsláttaróreglu og sjúkdóma sem hafa í för með sér hraðtakt (þ.m.t. skjaldkirtilssjúkdóm, hjartabilun, hjartaaðgerð) vegna mögulega aukins hjartsláttarhraða, hækkaðs blóðþrýstings og hjartsláttartruflana sem fylgja lyfjagjöfinni (sjá kafla 4.8). Ráðleggja skal umönnunaraðilanum að mælapúlshraða ef barnið virðist lasið og láta vita ef mjög hraður eða mjög hægur hjartsláttur er til staðar.

Meltingarfærasjúkdómar

Nota skal andmúskarínlyf svo sem glýkópyrroníum með varúð hjá sjúklingum með vélindabakflæði og ef fyrir er hægðatregða og niðurgangur.

Tannsjúkdómar

Þar sem minni munnvatnsmyndun getur aukið hættuna á tannskemmdum og tannholdssjúkdómum er mikilvægt að sjúklingar fái viðeigandi daglega tannhirðu og fari reglulega í skoðun hjá tannlækni.

Öndunarfærasjúkdómar

Glykópyrroníum getur valdið þykknun seytingar sem getur aukið hættuna á sýkingum í öndunarvegi og lungnabólgu (sjá kafla 4.8). Hætta skal notkun glýkópyrroníums ef lungnabólga er til staðar.

Aukaverkanir í miðtaugakerfi

Í klínískum prófunum hefur verið tilkynnt um aukin áhrif á miðtaugakerfið, meðal annars: skapstyggð, svefnhöfgi, óeirð, ofvirkni, skert athygli, gremja, skapsveiflur, skapofsi eða árásarhneigð, ofurnæmi, alvarleiki eða depurð, tíð grátköst og ótti (sjá kafla 4.8). Hafa skal eftirlit með breytingum á hegðun. Vegna fjórgildrar hleðslu hefur glýkópyrroníum takmarkaða getur til að komast um blóð-heila þröskuld en umfang flutningsins er ekki þekkt. Gæta skal varúðar hjá börnum með ófullkominn blóð-heila þröskuld eins og við samveitu heilahólfa, heilaæxli, heilabólgu.

Börn yngri en 3 ára

Ekki er mælt með notkun Sialanar hjá börnum yngri en 3 ára þar sem mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi glýkópyrroníums hjá þessum aldurshópi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum hámarksskammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Natríumbensóat
Lyfið inniheldur 2,3 mg af natríumbensóati (E211) í hverjum ml.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Börn

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um milliverkanir við önnur lyf hjá börnum.
Eftirfarandi upplýsingar um milliverkanir eiga við um glýkópyrroníum.

Frábendingar um samhliðanotkun (sjá kafla 4.3)

Kalíumklóríð í föstu formi til inntöku
Glýkópyrroníum getur magnað hættuna á skaða í efri meltingarvegi tengdum lyfjablöndum í föstu formi sem innihalda kalíumklóríð vegna aukins tíma sem það tekur að fara í gegnum meltingarveginn sem veldur miklum staðbundnum styrk kalíumjóna. Fram hefur komið fylgni við blæðingar í efri meltingarvegi og sáramyndun, þrenging, götun og stíflun í smáþörmum.

Andkólínvirk lyf
Samhliðanotkun andkólínvirkra lyfja getur aukið hættuna á aukaverkunum tengdum andkólínvirkum lyfjum. Andkólínvirk lyf geta seinkað frásog annarra andólínvirkra lyfja til inntöku í meltingarvegi og einnig aukið hættuna á aukaverkunum andkólínvirkra lyfja.

Samhliðanotkun þar sem gæta skal varúðar

Krampalyf
Glýkópyrroníum getur unnið gegn lyfjafræðilegum hreyfiörvandi áhrifum virkra efna í meltingarvegi svo sem domperidóns og metóklópramíðs.

Topiramat
Glýkópyrroníum getur aukið áhrif vansvitnunar og ofurhita í tengslum við notkun topiramats, einkum hjá börnum.

Róandi andhistamínlyf
Róandi andhistamínlyf geta aukið andkólínvirk áhrif. Verið getur að draga þurfi úr skammti andkólínvirkra lyfja og/eða andhistamínlyfja.

Sefandi lyf/geðrofslyf
Áhrif virku efnanna eins og fenótíazíns, klózapíns og halóperidóls geta magnast. Verið getur að draga þurfi úr skammti andkólínvirkra lyfja og/eða sefandi lyfja/geðrofslyfja.

Vöðvaslakandi lyf
Notkun andkólínvirkra lyfja eftir gjöf bótúlíneiturs getur eflt almenn andkólínvirk áhrif.

Þríhringa geðdeyfðarlyf og MAO-hemlar
Þríhringa geðdeyfðarlyf og MAO-hemlar geta haft viðbótar andkólínvirk áhrif. Lækkun á skömmtum andkólínvirkra lyfja og/eða þríhringa geðdeyfðarlyfja og MAO-hemla getur verið nauðsynleg.

Ópíóíð
Virk innihaldsefni svo sem petidín og kódeín geta valdið viðbótar aukaverkunum á miðtaugakerfi og meltingarfæri og aukið hættuna á alvarlegri hægðatregðu eða þarmalömunarstíflu eða bælingu miðtaugakerfisins. Ef ekki verður komist hjá samhliðanotkun skal hafa eftirlit með sjúklingnum vegna mögulega of mikillar eða langvarandi bælingar miðtaugakerfisins og hægðatregðu.

Barksterar
Fram getur komið gláka af völdu stera við gjöf stera staðbundið, til innöndunar, til inntöku eða í æð. Samhliðanotkun getur valdið auknum augnþrýstingi með gleiðhorns- eða þrönghornsverkun.

Annað

Lyf með andkólínvirka eiginleika (t.d. andhistamínlyf, geðdeyfðarlyf) geta valdið uppsöfnuðum sefkerfisleysandi áhrifum, m.a. munnþurrki, þvagteppu, hægðatregðu og ringlun og aukinni hættu á andkólínvirku eitrunarheilkenni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Hafa skal í huga notkun öruggra getnaðarvarna áður en konur á barneignaraldri fá meðferð, þar sem það á við.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Sialanar á meðgöngu. Mat á lokaviðmiði fyrir æxlun fyrir glýkópyrroníum er takmarkað (sjá kafla 5.3). Glýkópyrroníum er ekki ætlað til meðferðar á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Brjóstagjöf

Öryggi við brjóstagjöf hefur ekki verið staðfest. Notkun við brjóstagjöf er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.3.).

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Sialanar á frjósemi karla eða kvenna. Geta til æxlunar hjá rottum sem var gefið glýkópyrroníum sýndi minni tíðni getnaðar og lifunar við afvenslun. Ekki liggja fyrir nægilegar aðgengilegar upplýsingar til að meta áhrif á æxlunarfæri hjá ungum fullorðnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til akstur og notkunar véla

Sialanar hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Andkólínvirk áhrif glýkópyrroníums geta valdið þokusýn, svima og öðrum áhrifum sem geta skert hæfni sjúklings til krefjandi athafna svo sem að aka, hjóla og nota vélar, Aukaverkanirnar aukast með hærri skammti.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Aukaverkanir með glýkópyrroníumi eru algengar vegna þekktra lyfhrifafræðilegra andkólínvirkra áhrifa þess. Algengustu aukaverkanirnar eru munnþurrkur (11%), hægðatregða (20%), niðurgangur (18%), uppköst (18%), þvagteppa (15%), andlitsroði (11%) og nefstífla (11%).
Aukaverkanir eru algengari við hærri skammta og langvarandi notkun.

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Tilkynntar aukaverkanir í útgefnu efni með rannsóknum þar sem glýkópyrroníum er notað við auknu munnvatnsrennsli hjá börnum (þ.m.t. 2 samanburðarrannsóknir með lyfleysu, ein rannsókn á öryggi án samanburðar þar sem glýkópyrroníum var notað á 6 mánaða tímabili og 3 stuðningsrannsóknir með upplýsingum um aukaverkanir hjá markhópnum) eru taldar upp eftir MedDRA flokkun eftir líffærum (tafla 3). Innan hvers líffæraflokks er aukaverkunum raðað eftir tíðni þannig að algengustu koma fyrst. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Auk þess byggir tíðniflokkun fyrir hverja aukaverkun á eftirfarandi: mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni eftir fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 3. Listi yfir aukaverkanir

Aukaverkanir	**Tíðniflokkur**
Sýkingar af völdum baktería og sníkjudýra	
Sýking í efri öndunarvegi	Algengar
Lungnabólga	Algengar
Þvagfærasýking	Algengar
Geðræn vandamál	
Skapstyggð	Mjög algengar
Órói	Algengar
Svefnhöfgi	Algengar
Óeirð	Tíðni ekki þekkt
Ofvirkni	Tíðni ekki þekkt
Skert athygli	Tíðni ekki þekkt
Gremja	Tíðni ekki þekkt
Skapsveiflur	Tíðni ekki þekkt
Skapofsi	Tíðni ekki þekkt
Árásarhegðun með hléum	Tíðni ekki þekkt
Næmi, feimni og félagsfælni sem á sérstaklega við á barns- og unglingsaldri	Tíðni ekki þekkt
Depurð	Tíðni ekki þekkt
Grátur	Tíðni ekki þekkt
Ótti	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	
Höfuðverkur	Sjaldgæfar
Svefnleysi	Tíðni ekki þekkt
Augu	
Ljósopsvíkkun	Sjaldgæfar
Augntin	Sjaldgæfar

Aukaverkanir	Tíðniflokkur
Þrönghornsgláka	Tíðni ekki þekkt
Ljósfælni	Tíðni ekki þekkt
Augnþurrkur	Tíðni ekki þekkt
Hjarta	
Andlitsroði	Mjög algengar
Skammvinnur hægsláttur	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Nefstífla	Mjög algengar
Blóðnasir	Algengar
Minnkuð berkjuseyting	Mjög algengar
Skútabólga	Tíðni ekki þekkt
Kvillar í meltingarvegi	
Munnþurrkur	Mjög algengar
Hægðatregða	Mjög algengar
Niðurgangur	Mjög algengar
Uppköst	Mjög algengar
Andremma	Sjaldgæfar
Hvítsveppasýking í vélinda	Sjaldgæfar
Hreyfiröskun í meltingarvegi	Sjaldgæfar
Sýndarstíflun	Sjaldgæfar
Ógleði	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	
Útbrot	Algengar
Húðþurrkur	Tíðni ekki þekkt
Hömlun á svitamyndun	Tíðni ekki þekkt
Nýru og þvagfæri	
Þvagteppa	Mjög algengar
Bráð þvaglát	Tíðni ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomustað	
Sótthiti	Algengar
Ofþornun	Sjaldgæfar
Þorsti í heitu veðri	Sjaldgæfar
Ofsabjúgur	Tíðni ekki þekkt
Ofnæmisviðbrögð	Tíðni ekki þekkt

Lýsing á völdum aukaverkunum

Þvagteppa
Þvagteppa er þekkt aukaverkun tengd andkólínvirkum lyfjum (15%). Stöðva skal meðferð með glýkópyrroníumi þar til þvagteppan hjaðnar.

Lungnabólga
Lungnabólga er þekkt aukaverkun tengd andkólínvirkum lyfjum (7,9%). Stöðva skal meðferð með glýkópyrroníumi þar til lungnabólgan hjaðnar.

Hægðatregða
Hægðatregða er þekkt aukaverkun tengd andkólínvirkum lyfjum (30%). Stöðva skal meðferð með glýkópyrroníumi þar til hægðatregðan hjaðnar.

Miðtaugakerfi
Þótt glýkópyrroníum hafi takmarkaða getu til að flytjast um blóð-heila þröskuld, hefur verið tilkynnt um aukin áhrif á miðtaugakerfið í klínískum rannsóknum (23%). Ræða skal þessi áhrif við umönnunaraðilann þegar meðferðin eru endurskoðuð og hafa skammtalækkun í huga (sjá kafla 4.4).

Hjarta
Vitað er að glýkópyrroníum hefur áhrif á hjartslátt og blóðþrýsting við skammta sem notaðir eru í sveefingu þó að klínískar rannsóknir á börnum með langvinna aukna munnvatnsmyndun hafi ekki sýnt þessi áhrif. Hafa skal í huga áhrif á hjarta- og æðakerfið þegar þol er metið (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Einkenni

Ofskömmtun glýkópyrroníums getur valdið andkólínvirku heilkenni, sem verður við hömlun kólínvirkra taugaboða í múskarínviðtökum. Klínísk birting verður með áhrifum á miðtaugakerfið, áhrifum á útlægar taugar eða hvoru tveggja. Algengar birtingar eru meðal annars andlistroði, þurrkur í húð og slímhúð, ljósopsvíkkun með minnkaðri aðlögunarhæfni, breytt geðslag og hiti. Frekari einkenni eru meðal annars sínus hraðtaktur, minni meltingarhljóð, starfræn þarmalömun, þvagteppa, háþrýstingur, titringur og kippir.

Meðferð

Flytja skal sjúklinga með andkólínvirka eiturverkun á næstu bráðamóttöku með sérhæfðan endurlífgunarbúnað. Ekki er mælt með hreinsun meltingarfæra með lyfjakolum fyrir innlögn vegna möguleika á svefnhöfga og krömpum og hættu á ásvelgingu. Á spítalanum má gefa lyfjakol ef hægt er að verja öndunarveg sjúklings með viðunandi hætti. Mælt er með gjöf physostigmínsalisýlats þegar til staðar eru hraðsláttartruflanir með truflun á blóðflæði, óstöðvandi krampar, mikill æsingur eða sturlun.

Sjúklingar og/eða umönnunaraðilar skulu fá ráðgjöf til að tryggja að réttur skammtur sé gefinn hverju sinni, til að koma í veg fyrir skaðlegar afleiðingar andkólínvirkra viðbragða við glýkópyrroníumi sem komið hafa fram þegar ranglega er skammtað eða við ofskömmtun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf gegn starfrænum meltingartruflunum, samtengd andkólínvirk lyf, kvarterammóníumsambönd, ATC-flokkur: A03AB02.

Verkunarháttur

Glýkópyrroníum sem er efnasamband með fjórgildu köfnunarefni er andmúskarínlyf með jaðaráhrif svipuðum áhrifum atrópíns.

Andmúskarínlyf eru samkeppnishemlar asetýlkólíns á múskarínviðtaka í ósjálfráðum svarsetum sem eru ítaugaðir með utansemju- (kólínvirkum aftanhnoðra-) taugum. Þau hamla einnig verkun asetýlkólíns þar sem sléttvöðva skortir kólínvirkaítaugun.

Lyfhrif

Munnvatnsrennsli er fyrst og fremst fyrir tilstilli sefkerfisítaugun í munnvatnskirtlum. Glýkópyrroníum hamlar algjörlega kólínvirkamúskarínviðtaka í munnvatnskirtlum og öðrum nálægum vefjum og dregur þar með óbeint úr munnvatnsrennslinu. Glýkópyrroníum hefur lítil áhrif á kólínvirka

örvun nikótínasetýlkólínvirka viðtaka, á ítaugaða vefi með kólínvirka aftanhnoðrataugafrumur og á sléttvöðva sem svara asetýlkólíni en eru ekki með kólínvirkaítaugun.

Útlæg andmúskarín áhrif sem fram koma við skammtahækkun eru: minni seyting frá munnvatns-, berkju- og svitakirtlum, víkkun sjáaldurs (ljósopsvíkkun) og lömun á sjónstillingu (brárvöðvalömun); hraðari hjartsláttur, hömlun þvagláts og minnkuð spenna í meltingarfærum; hömlunútseytingar magasýru.

Verkun og öryggi

Upplýsingar um verkun með samanburði við lyfleysu ná til sjúklinga sem hafa fengið 8 vikna meðferð. Engar upplýsingar úr rannsóknum með samanburðarlyf eða lyfleysu liggja fyrir eftir 8 vikur.

Zeller*et al* 2012a hefur metið verkun glýkópyrroníumbrómíðs lausnar (1 mg/5 ml) til að hafa stjórn á slefa í tengslum við heilalömun og aðra taugasjúkdóma. Þrjátíu og átta sjúklingar á aldrinum 3–23 ára sem vógu minnst 12,2 kg með alvarlega slefu (fatnaður rakur 5–7 daga/viku) voru slembivaldir í átta vikna meðferð með glýkópyrroníumi (n = 20), 20-100 µg/kg (ekki meira en 3 mg samtals) þrisvar á dag, eða samsvarandi magn af lyfleysu (n = 18). Fyrstu fjórar vikurnar fór fram einstaklingsbundin títrun í föstum skrefum allt eftir svörun og síðan 4-vikna viðhaldsmeðferð í kjölfarið. Aðallokaviðmið verkunar var svörunartíðni, skilgreint sem hlutfall sem sýndi ≥3-stiga framför á skalanum *modified Teacher's Drooling Scale* (mTDS). Aðalgreiningarþýðið var endurskoðað þannig að í því voru eingöngu sjúklingar á aldrinum 3-16 ára sem leiddi til þess að 19 sjúklingar voru í glúkópyrrolat mixtúru hópnum og 17 í lyfleysu hópnum. Svörunartíðni var skilgreind sem minnst 3ja stiga framför á mTDS-skalanum.

Svörunartíðni í viku 8	**A.m.k. 3ja stiga framför á mTDS**	**Meðalframför á mTDS**
Glýkópyrroníum	14 af 19 sjúklingum (73,7%)	3,94 punktar (SD: 1,95; 95%; CI: 2,97–4,91)
Lyfleysa	3 af 17 sjúklingum (17,6%)	0,71 punktur (SD: 2,14; 95%; CI: -0,43-1,84)
p gildi	p = 0,0011	p <0,0001

Auk þess töldu 84% lækna og 100% foreldra/umönnunaraðila notkun glýkópyrrólats tilvinnandi samanborið við 41% og 56%, í þessari röð, fyrir lyfleysu (p≤0,014). Algengustu aukaverkanirnar tengdar meðferð (glýkópyrrolats á móti lyfleysu) sem tilkynnt var um voru munnþurrkur, hægðatregða, uppköst og nefstífla.

Öryggi og verkun glýkópyrroníums hefur verið rannsökuð í opinni rannsókn án samanburðarhóps á 24-vikna tímabili hjá börnum á aldrinum 3 til 18 ára. Í viku 24/síðustu skoðun, voru 52,3% (95% öryggisbil 43,7–60,9) sjúklinga (n=130) með a.m.k. þriggja stiga lækkun á mTDS frá grunngildi og voru flokkaðir með svörun við meðferð með glýkópyrrólat lausn til inntöku. Öryggið var í samræmi við það sem sást með andkólínvirkum lyfjum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Meðalgildi hreins líffræðilegs aðgengis við inntöku glýkópyrroníums þar sem borinn var saman stakur 50 µg/kg skammtur til inntöku og stakur 5 µg/kg skammtur í bláæð var lágt eða u.þ.b. 3% (á bilinu 1,3–13,3%) hjá börnum á aldrinum 7–14 ára sem fóru í aðgerð á auga (n = 6) vegna lítils leysanleika lyfsins í fitu. Gögn úr strjálum sýnum um lyfjahvörf í börnum benda til lyfjahvarfa í hlutfalli við skammtastærð.

Líffræðilegt aðgengi glýkópyrroníums til inntöku hjá börnum var á milli þess sem kom fram hjá fullorðnum annaðhvort eftir máltíð eða fastandi.

Dreifing

Hjá fullorðnum var dreifing glýkópyrroníums hröð eftir stakan 6 µg/kg skammt í bláæð; helmingunartími dreifingar var 2,2 ± 1,3 mínútur. Eftir gjöf ^{3}H-merkts glýkópyrroníums hvarf meira en 90% af geislamerku efni úr plasma á 5 mínútum og næstum 100% innan 30 mínútna, sem endurspeglar hraða dreifingu. Greining á lyfjahvörfum hjá heilbrigðum fullorðnum og börnum með langvinna væga til miðlungi alvarlega slefu sem tengist heilalömun og sem fengu glýkópyrroníum (íkomuleið og skammtar ekki tilgreind) sýndi ekki fram á línuleg lyfjahvörf lyfsins.

Dreifingarrúmmálið, 0,64 ± 0,29 l/kg hjá fullorðnum er svipað og fyrir heildarvatnsmagn í líkamanum. Dreifingarrúmmálið er ívið hærra hjá börnum, á bilinu 1,31 til 1,83 l/kg.

Sýnt hefur verið fram á að lyfjahvörf glýkópyrroníums eru að mestu óháð aldri hjá börnum á bilinu 0,19 – 14 ára þegar það er gefið í 5 µg/kg skammti í bláæð. Hjá flestum börnum hefur komið fram að glýkópyrroníum í plasma samanborið við tímahnit birtist í þríveldisferli; hjá fullorðnum er það í tvíveldisferli. Vægar breytingar á dreifingarrúmmálið (V_{ss}) og úthreinsun (Cl) hafa komið fram hjá börnum á aldrinum 1 og 3 ára, sem leiðir til tölfræðilega marktækt styttri helmingunartíma brotthvarfs ($t_{½, z}$) en fram kemur hjá yngri (<1 árs; p = 0,037) eða eldri (>3 ára; p = 0,042) hópum.

Í rannsókn á heilbrigðum fullorðnum mældist flatarmál undir ferli (AUC) 2,39 µg.klst./l eftir 2000 µg stakan skammt af glýkópyrroníumbrómíði (fastandi). $AUC_{0\text{-}6\ h}$ varð 8,64 µg.klst./l eftir 6 µg/kg skammt af glýkópyrroníumi í bláæð.

Byggt á eðlisefnafræðilegum kenningum, má gera ráð fyrir að kvarterammóníumsambandið glýkópyrroníum hafi lítið aðgengi í miðtaugakerfið; ekkert glýkópyrroníum fannst í heila- og mænuvökva sjúklinga í svæfingu eða sjúklinga sem fóru í keisaraskurðaðgerð eftir gjöf 6 – 8 µg/kg skammts í bláæð. Hjá börnum hefur 5 µg/kg skammtur af glýkópyrroníumi í bláæð lítið aðgengi í miðtaugakerfið, nema í tilviki þar sem blóð-heila þröskuldur er óvirkur (t.d. við sýkingu í samveitu).

Aðalleið brotthvarfs glýkópyrroníums er með útskilnaði um nýru, aðallega sem óbreytt lyf. Um 65% af skammti í bláæð skilst út um nýrun innan fyrsta sólarhringsins. Lítið hlutfall (~5%) skilst út með galli.

Helmingunartími brotthvarfs fyrir glýkópyrroníum virðist vera háður íkomuleið þar sem hann er 0,83 ± 0,27 klst. eftir gjöf í bláæð, 75 mínútur eftir gjöf í vöðva og um það bil 2,5 - 4 klst. eftir inntöku (mixtúra, lausn), þótt þetta sé einnig mjög breytilegt. Það að síðari tveir helmingunartímarnir, einkum við inntöku, eru lengri en við gjöf í bláæð, endurspeglar líklega flókið frásog og dreifingu glýkópyrroníums með þessum íkomuleiðum. Það er mögulegt að lengra frásog eftir inntöku geri það að verkum að brotthvarf sé hraðara en frásog (þekkt sem flip-flop lyfjahvörf, sem einkennast af Ka<Ke).

Heildar úthreinsun lyfsins úr líkamanum eftir gjöf í bláæð er tiltölulega mikil á milli 0,54 ± 0,14 l/klst./kg og 1,14 ± 0,31 l/klst./kg. Þar sem þetta er meira en gaukulsíunarhraði og svo virðist sem 50% af skammtinum skiljist út óbreytt í þvagi, er líklegt að útskilnaður glýkópyrroníums um nýru fari bæði fram með gaukulsíun og nálægri pípluseytingu í grunnseytikerfinu.

Meðalhækkun heildarútsetningar (AUC_{last}) allt að 1,4-falt kemur fram hjá fullorðnum með vægt og miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (GFR ≥30ml/mín./1,73m^{2}) og allt að 2,2-falt hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða með nýrnasjúkdóm á lokastigi (áætlað GFR<30 ml/mín./1,73m^{2}). Skammtalækkun um 30% (sjá töflu 2) er nauðsynleg fyrir sjúklinga með vægt til miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Glýkópyrroníum á ekki að gefa sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Annað

Eiginleikar við grunngildi
Eiginleikar við grunngildi (aldur, þyngd, kyn og kynþáttur) hafaengin áhrif á lyfjahvörf glýkópyrroníums.

Skert lifrarstarfsemi
Ekki er gert ráð fyrir að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf glýkópyrroníums þar sem meirihluti lyfsins skilst út um nýrun.

Matur
Samtímis gjöf með mat veldur merkjanlegri minnkun á almennri útsetningu fyrir glýkópyrroníumi (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar, m.a. rannsóknir á eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum liggja ekki fyrir um Sialanar.
Takmarkaðar forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, alvarlegum eða endurteknum eiturverkunum.

Eiturverkun staks glýkópyrroníum skammts hefur verið prófuð í fjölda rannsókna þó að takmarkaðar upplýsingar um rannsóknirnar liggi fyrir. Tilkynnt hefur verið um há LD_{50} gildi þegar 550 mg/kg voru gefin músum og 1000 mg/kg voru gefin rottum. Við hærri skammta hjá rottum (1500-2000 mg/kg) komu fram skjálfti, þankippakrampar og erfiðleikar við öndun á undan dauða af völdum andnauðar.

Langvarandi gjöf glýkópyrroníums í 4, 16 og 64 mg/kg skömmtum í allt að 27 vikur hjá hundum olli ljósopsvíkkun, bráðvöðvalömun, munnþurrki, uppköstum, tilfallandi tárarennsli, inndælingu í hvítu og nefrennsli.
Ekki er hægt að framreikna öryggismörk fyrir börn þar sem engar upplýsingar liggja fyrir úr rannsóknum á eiturverkun um útsetningu við endurtekna skammta og engar rannsóknir á ungviði dýra hafa verið gerðar með glýkópyrroníum.

Upplýsingar um lokaviðmið fyrir æxlun fyrir glýkópyrroníum eru mjög takmarkaðar. Minnkað gulbú kom fram hjá kvenkyns rottum sem var gefið glýkópyrroníum. Engin áhrif á frjósemi komu fram í karlkyns rottum. Geta til æxlunar hjá rottum sem var gefið glýkópyrroníum sýndi minni tíðni getnaðar og lifunar við afvenslun. Þýðing forklínískra niðurstaðna fyrir menn er ekki ljós og skortur á upplýsingum um lyfið fyrir menn leiðir til þess að glýkópyrroníum er ekki ætlað konum á meðgöngu. Ekki liggja fyrir nægilegar aðgengilegar upplýsingar til að meta áhrif á æxlunarfæri hjá ungum fullorðnum og öryggi á meðgöngu hjá mönnum hefur ekki verið staðfest.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐIELGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumbensóat (E211)
Hindberjabragðefni (sem inniheldur própýlenglýkól E1520)
Súkralósi (E955)
Sítrónusýra (E330)
Eimað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

2 mánuðir eftir að umbúðir hafa verið rofnar.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rafgult glas úr gleri með þéttri pólýetýlen innsiglaðri barnalæsingu með eðlisléttu pólýetýlen fóðri. Glasið inniheldur 60 ml eða 250 ml af mixtúru, lausn.

Pakkningastærð með einu glasi, einni 8 ml eðlisléttri pólýetýlen munngjafarsprautu fyrir mixtúru (0,1 ml kvörðun) og einu millistykki fyrir sprautu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Proveca Pharma Limited
2 Dublin Landings
North Wall Quay
Dublin 1
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1135/001 (250 ml glas)
EU/1/16/1135/002 (60 ml glas)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. september 2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. júní 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu

II. VIÐAUKI

A. FRAMLEIÐENDURSEM ERUÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica S.A.,
Estrada Consiglieri Pedroso 69-B,
Queluz de Baixo,
2730-055 Barcarena,
Portúgal

Unither Liquid Manufacturing,
1-3 Allée de la Neste,
Z.I. d'en Sigal,
31770 Colomiers,
Frakkland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Sialanar er markaðssett í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafi að vera sammála þar til bæru yfirvaldi í sínu landi um innihald og form upplýsingapakkans, þar með talið framsetningu, dreifikerfi og önnur atriði áætlunarinnar.

Markmið áætlunarinnar eru:

- að veita upplýsingar um gjöf Sialanar, einkum um rétta notkun ávísaðs skammts, tíma lyfjagjafar fyrir máltíðir, að forðast skuli gjöf Sialanar með mjög fituríkum mat, notkun munngjafarsprautunnar og þörf fyrir að fylla út lyfjagjafartöfluna í lok minnisspjaldsins fyrir umönnunaraðila sjúklings til að minna umönnunaraðilann á réttan skammt sem skuli gefa barninu.

- að veita upplýsingar um stjórn á sjúkdómnum og draga úr andkólínvirkum viðbrögðum, einkum stjórn á hægðatregðu, þvagteppu, lungnabólgu, hættu á ofhitnun, áhrifum á miðtaugakerfið eða ofskömmtun; einnig á ofnæmisviðbrögðum. Auk þess skal fræðsluefnið leggja áherslu á erfiðleika við að koma auga á andkólínvirk viðbrögð þeirra sem fá lyfið og þörfina á að minnka skammtinn í fyrri skammtastærð ef grunur er um aukaverkun og að hafa samband við lækni. Fræðsluefnið skal einnig taka á þörfinni að forðast útsetningu fyrir heitu veðri og ofhitnun, hættunni á tannskemmdum sem tengist minni munnvatnsmyndun og þörfinni fyrir reglulegt eftirlit tannlæknis og að mæla þurfi púls með reglulegu millibili.

Markaðsleyfishafinn skal, í hverju aðildarríki þar sem Sialanar er markaðssett, tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem ætlað er að ávísi, gefi eða noti Sialanar hafi aðgang að eða fái afhentan eftirfarandi fræðslupakka:

Fræðslupakki læknis skal innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Athugasemdir um mikilvægi þess að tilkynna um tilteknar aukaverkanir, þ.e.: þvagteppu, hægðatregðu, lungnabólgu, ofnæmisviðbrögð, tannskemmdir, áhrif á hjarta- og æðakerfið, áhrif á miðtaugakerfið og ofhitnun
- Gátlisti þess sem ávísar lyfinu, þar sem eftirfarandi lykilskilaboð skulu koma fram:
  - Upplýsingar um gjöf Sialanar
  - Stjórnun og hvernig draga megi úr andkólínvirkun viðbrögðum

- Í upplýsingapakkanum fyrir sjúkling skal vera:
  - Fylgiseðill
  - Minnisspjaldið fyrir umönnunaraðila sjúklings, þar sem eftirfarandi lykilskilaboð skulu koma fram:
    - Upplýsingar um gjöf Sialanar
    - Stjórnun og hvernig draga megi úr andkólínvirkum viðbrögðum

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM ASKJA

1. HEITI LYFS

Sialanar 320 míkrógrömm/ml mixtúra, lausn
glýkópyrroníum

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru inniheldur 400 míkrógrömm glýkópyrroníumbrómíðs sem jafngildir 320 míkrógrömmum af glýkópyrroníumi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríumbensóat (E211). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, lausn
Eitt 60 ml glas
Ein 8 ml sprauta fyrir mixtúru
Eitt millistykki fyrir sprautu.
Eitt 250 ml glas
Ein 8 ml sprauta fyrir mixtúru
Eitt millistykki fyrir sprautu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKUMOLEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. AÐRAR SÉRSTAKAR VIÐVARANIR, EF NAUÐSYNLEGT

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notist innan 2 mánaða eftir fyrstu opnun.
Dagsetning opnunar: _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Proveca Pharma Ltd
2 Dublin Landings
North Wall Quay
Dublin 1
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1135/001 – 250 ml glas
EU/1/16/1135/002 – 60 ml glas

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Sialanar
Mixtúra, lausn

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM GLAS ÚR GLERI

1. HEITI LYFS

Sialanar 320 míkrógrömm/ml mixtúra, lausn
glýkópyrroníum

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru inniheldur 400 míkrógrömm glýkópyrroníumbrómíðs sem jafngildir 320 míkrógrömmum af glýkópyrroníumi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríumbensóat (E211). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, lausn
60ml
250 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKUMOLEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. AÐRAR SÉRSTAKAR VIÐVARANIR, EF NAUÐSYNLEGT

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notist innan 2 mánaða eftir fyrstu opnun.
Dagsetning opnunar: _____

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Proveca Pharma Ltd
2 Dublin Landings
North Wall Quay
Dublin 1
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1135/001 – 250 ml glas
EU/1/16/1135/002 – 60 ml glas

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Sialanar 320 míkrógrömm/ml mixtúra, lausn
glýkópyrroníum

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en barnið byrjar að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir barnið þitt. Ekki má að gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Sialanar og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Sialanar
3. Hvernig nota á Sialanar
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Sialanar
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Sialanar og við hverju það er notað

Sialanar inniheldur virka efnið glýkópyrroníum.
Glýkópyrroníum,sem er efnasamband með fjórgildu köfnunarefni, tilheyrir hópi lyfja sem kölluð eru andkólínvirk lyf, en það eru lyf sem stöðva eða draga úr boðum á milli taugafrumna. Þessi fækkun boða getur gert frumurnar sem framleiða munnvatn óvirkar.

Sialanar er notað við of mikilli framleiðslu munnvatns (aukið munnvatnsrennsli) hjá börnum og unglingum 3 ára og eldri.

Aukið munnvatnsrennsli (slefa eða of mikil munnvatnsmyndun) er algengt einkenni margra tauga- og vöðvasjúkdóma. Það er yfirleitt af völdum lélegrar stjórnunar andlitsvöðva. Bráð aukningmunnvatnsrennslis getur verið tengdbólgu, tannskemmdum eða sýkingum í munni.

Sialanar verkar á munnvatnskirtla til að draga úr munnvatnsmyndun.

2. Áður en byrjað er að nota Sialanar

Ekki má gefa Sialanar ef barnið eða unglingurinn:
- er með ofnæmi fyrir glýkópyrroníumi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- er þunguð eða með barn á brjósti
- er með gláku (aukinn augnþrýsting)
- getur ekki tæmt þvagblöðruna alveg (þvagteppa)
- er með alvarlegan nýrnasjúkdóm
- er með stíflaðan maga (portþröng) eða görn sem veldur uppköstum
- er með niðurgang (tíðar, lausar og vatnskenndar hægðir)
- er með sáraristilbólgu (bólgu í þörmum)
- magaverk og bólgu (þarmalömunarstífla)
- er með vöðvaslensfár (þróttleysi í vöðvum og þreyta)

– notar eitthvert af eftirfarandi lyfjum (sjá kaflann Notkun annarra lyfja samhliða Sialanar):
  kalíumklóríð í föstu formi til inntöku;
  andkólínvirk lyf.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Sialanar er notað ef barnið er með:
- hjartasjúkdóm, hjartabilun, óreglulegan hjartslátt eða háan blóðþrýsting
- meltingartruflanir (hægðatregðu, langvinnan brjóstsviða og meltingartregðu)
- háan hita (sótthita)
- getur ekki svitnað eðlilega
- nýrnavandamál eða erfiðleika við þvaglát
- óeðlilegur blóðheilatálmi (lög frumna í kringum heilann)

Ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofantöldu eigi við barnið þitt skaltu tala við lækni eða lyfjafræðing áður en Sialanar er gefið.

Umönnunaraðilinn skal stöðva meðferðina og leita ráða hjá þeim sem ávísar lyfinu ef fram kemur:
- lungnabólga
- ofnæmisviðbrögð
- þvagteppa
- breytingar á hegðun
- hægðatregða
- sótthiti

Forðast skal að barnið sé útsett fyrir miklum hita (heitu veðri, miklum herbergishita) til að forðast ofhitnun og möguleika á hitaslagi. Ráðfærðu þig við lækni barnsins þegar veður er heitt til að athuga hvort minnka skuli Sialanar skammtinn.

Minni munnvatnsmyndum getur aukið hættuna á tannskemmdum og því skal bursta tennur barnsins daglega og fara með það í reglulegt eftirlit hjá tannlækni.

Börn með nýrnavandamál fá líklega minni skammta.

Athugið púls barnsins ef það virðist lasið. Látið lækninn vita um mjög hægan eða hraðan hjartslátt.

Notkun til langs tíma
Verkun og öryggi Sialanar til langs tíma hafa ekki verið rannsökuð umfram 24 vikna notkun. Ræða skal langvarandi notkun Sialanar við lækni barnsins á 3 mánaða fresti til að athuga hvort Sialanar henti barninu enn.

Börn yngri en 3 ára
Ekki má gefa börnum yngri en 3 ára lyfið, vegna þess að það er til inntöku og skammtarnir eru sérstaklega ætlaðir til notkunar hjá börnum og unglingum 3 ára og eldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Sialanar
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum getur notkun Sialanar með eftirtöldum lyfjum haft áhrif á hvernig Sialanar eða hin lyfin verka eða getur aukið hættuna á aukaverkunum:
- **kalíumklórið** til inntöku í föstu formi (sjá kaflann fyrir ofan „Ekki má gefa Sialanar ef barnið eða unglingurinn“)
- **andkólínvirk lyf** (sjá kaflann fyrir ofan „Ekki má gefa Sialanar ef barnið eða unglingurinn“)
- **krampalyf** notuð við uppköstum og ógleði, t.d. domperidón og metaklópramíð
- **topiramat** notað við flogaveiki
- **andhistamínlyf** notuð við ofnæmi af ýmsu tagi

- **sefandi lyf/geðrofslyf** (klozapíne, halóperidól, fenotíazín), notuð við geðsjúkdómum af ýmsu tagi
- **vöðvaslakandi lyf** (bótúlíneitur)
- **geðdeyfðarlyf** (þríhringa geðdeyfðarlyf)
- **ópíóíð** notuð við alvarlegum verkjum
- **barksterar**, notaðir við bólgusjúkdómum

Talaðu við lækninn eða lyfjafræðing til að fá nánari upplýsingar um hvaða lyf skuli forðast á meðan Sialanar er notað.

Meðganga og brjóstagjöf
Þetta lyf er ætlað til notkunar hjá börnum og unglingum. Ekki má gefa Sialanar ef sjúklingurinn er barnshafandi (eða gæti verið barnshafandi) eða er með barn á brjósti (sjá kafla 2 „Ekki má nota“). Ræðið við lækni barnsins hvort þörf sé á notkun getnaðarvarna.

Akstur og notkun véla
Sialanar getur haft áhrif á sjón og samhæfingu. Það getur haft áhrif á getu til krefjandi athafna svo sem að aka, hjóla eða nota vélar. Þegar sjúklingurinn hefur fengið Sialanar ætti hann ekki að aka, hjóla eða nota vélar fyrr en áhrifin á sjón og samhæfingu eru að fullu horfin. Leitið til læknis ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.

Sialanar inniheldur natríum og bensósalt (E211)
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum hámarksskammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Lyfið inniheldur 2,3 mg af natríumbensóati (E211) í hverjum ml.

3. Hvernig nota á Sialanar

Notið lyfið alltaf nákvæmlega eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum

Börn og unglingar 3 ára til yngri en 18 ára:
Læknirinn ákveður réttan skammt af Sialanar. Byrjunarskammturinn verður reiknaður út byggður á þyngd barnsins. Læknirinn ákveður skammtaaukningar þar sem taflan hér fyrir neðan er höfð að leiðarljósi og þær verða háðar bæði áhrifum Sialanar og mögulegum aukaverkunum sem sjúklingurinn finnur fyrir (þess vegna eru mörg skammtaþrep í töflunni fyrir neðan). Í kafla 4 koma einnig fram mögulegar aukaverkanir tengdar notkun Sialanar. Þær skal ræða við lækni barnsins við hverja læknisskoðun, einnig þær sem fylgja skammtahækkun og -lækkun og hvenær sem áhyggjur koma fram.

Hafa skal reglulegt eftirlit með barninu (minnst á 3 mánaða fresti) til að ganga úr skugga um að Sialanar sé áfram rétta meðferðarúrræðið.

Þyngd	**Skammtaþrep 1**	**Skammtaþrep 2**	**Skammtaþrep 3**	**Skammtaþrep 4**	**Skammtaþrep 5**
kg	**ml**	**ml**	**ml**	**ml**	**ml**
13-17	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0
18-22	0,8	1,6	2,4	3,2	4,0
23-27	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0
28-32	1,2	2,4	3,6	4,8	6,0
33-37	1,4	2,8	4,2	5,6	6,0
38-42	1,6	3,2	4,8	6,0	6,0
43-47	1,8	3,6	5,4	6,0	6,0
≥48	2,0	4,0	6,0	6,0	6,0

Gefið barninu skammtinn sem læknirinn hefur ávísað þrisvar á hverjum degi.
Skammtinn skal gefa 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir máltíð.
Það er mikilvægt að skammturinn sé gefinn á svipuðum tíma miðað við neyslu matar. Ekki gefa lyfið með mjög fituríkum mat.

Íkomuleið
Sialanar er til inntöku um munn.

Leiðbeiningar um notkun

Hvernig nota á munngjafarsprautuna
Takið lokið með barnalæsingu af glasinu.
Stingið millistykkinu fyrir sprautu í háls glassins (það getur verið að lyfjafræðingurinn hafi þegar gert það).
Stingið enda munngjafarsprautunnar í millistykkið og gætið þess að hann sitji fastur.

Haldið munngjafarsprautunni á sínum stað og snúið glasinu á hvolf. Dragið bulluna varlega niður að réttu magni (sjá töflurnar um réttan skammt). Gangið úr skugga um að rétt magn sé notað. Hámark rúmmáls stærsta skammts er 6 ml.

Snúið glasinu rétt.
Fjarlægið munngjafarsprautuna með því að halda í glasið og snúa munngjafarsprautunni varlega.

Setjið munngjafarsprautuna í munn barnsins og þrýstið á bulluna til að gefa lyfið varlega.

Eftir notkun skal skilja millistykkið fyrir sprautuna eftir í hálsinum á glasinu.
Setjið lokið aftur á.
Þvo skal munngjafarsprautuna varlega með volgu vatni og láta hana þorna eftir hverja notkun (þ.e. þrisvar á dag). Notið ekki uppþvottavél.

Ef barninu er gefið lyfið í gegnum næringarslöngu skal skola slönguna með 10 ml af vatni þegar búið er að gefa lyfið.

Ef gefinn er stærri skammtur af Sialanar en mælt er fyrir um
Það er mikilvægt að gæta þess að réttur skammtur sé gefinn hverju sinni til að koma í veg fyrir skaðleg áhrif Sialanar sem koma fram þegar ranglega er skammtað eða við ofskömmtun.

Athugið að réttur skammtur sé dreginn í munngjafarsprautuna áður en Sialanar er gefið.

Leitið tafarlaust til læknis ef barnið fær of stóran skammt af Sialanar, jafnvel þótt barnið virðist frískt.

Ef gleymist að gefa Sialanar
Gefið næsta skammtinn þegar komið er að honum. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp fyrir skammt sem gleymst hefur að gefa.

Ef hætt er að gefa Sialanar
Ekki er búist við fráhvarfseinkennum þegar hætt er að gefa Sialanar. Læknir barnsins getur ákveðið að hætta meðferð með Sialanar ef ekki er hægt að ná stjórn á aukaverkunum með því að minnka skammta.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef vart verður við einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum skal hætta notkun lyfsins og leita tafarlaust ráða hjá lækni.
- Hægðatregða (erfiðleikar við hægðir) – mjög algengar
- Erfiðleikar við þvaglát (þvagteppa) – mjög algengar
- Lungnabólga (alvarleg sýking í brjósti) – algengar
- Ofnæmisviðbrögð (útbrot, kláði, rauð útbrot sem klæjar í (kláðaútbrot), erfiðleikar við öndun eða kyngja, svimi) – tíðni ekki þekkt

Eftirtaldar aukaverkanir geta verið til merkis um alvarleg ofnæmisviðbrögð. Ef þær koma fram skal fara með barnið á næstu bráðamóttöku og hafa lyfið meðferðis.
- Bólga einkum í tungu, vörum, andliti eða hálsi (mögulega merki um ofsabjúg) – tíðni ekki þekkt

Aðrar aukaverkanir eru:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Munnþurrkur
- Erfiðleikar við hægðir (hægðatregða)
- Niðurgangur
- Uppköst
- Andlitsroði
- Nefstífla
- Geta ekki tæmt þvagblöðruna (þvagteppa)
- Minnkuð berkjuseyting
- Skapstyggð

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Sýking í efri öndunarvegi
- Lungnabólga (alvarleg sýking í brjósti)

- Þvagfærasýking
- Svefnhöfgi (syfja)
- Órói
- Sótthiti
- Blóðnasir
- Útbrot

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- Andremma
- Sveppasýking (þruska) í hálsi (hvítsveppasýking í vélinda)
- Óeðlilegir samdrættir í meltingarvegi við neyslu matar (hreyfiröskun í meltingarvegi)
- Kvilli í vöðvum og taugum þarma sem veldur stíflun eða lokun (sýndarstíflun)
- Ljósopsvíkkun í auga
- Ósjálfráðar augnhreyfingar (augntin)
- Höfuðverkur
- Ofþornun
- Þorsti í heitu veðri

Aðrar aukaverkanir sem koma fyrir með andkólínvirkum lyfjum en tíðni þeirra með glýkópyrroníumi er ekki þekkt
- ofnæmisviðbrögð (útbrot, kláði, rauð útbrot sem klæjar í (kláðaútbrot), erfiðleikar við öndun eða kyngja, svimi)
- alvarleg ofnæmisviðbrögð (ofsabjúgur); merki eru meðal annars bólga einkum í tungu, vörum, andliti og hálsi
- óeirð; ofvirkni; skert athygli, gremja; skapsveiflur, skapofsi eða árásarhneigð, ofurnæmi, alvarleiki eða depurð, tíð grátköst, ótti
- svefnleysi
- aukinn augnþrýstingur (sem getur valdið gláku); ljósnæmi; augnþurrkur
- hægur hjartsláttur með hröðum hjartslætti í kjölfarið, hjartsláttarónot og óreglulegur hjartsláttur
- skútabólga
- ógleði
- húðþurrkur
- minnkuð svitamyndun sem getur valdið hita og hitaslagi
- bráð þörf fyrir þvaglát

Stundum getur verið erfitt að átta sig á aukaverkunum hjá sjúklingum með taugakvilla sem geta ekki auðveldlega látið vita hvernig þeim liður.

Ef þú telur að um sé að ræða erfiða aukaverkun í kjölfar skammtaaukningar skal minnka skammtinn í fyrri skammt og hafa samband við lækninn.

Látið lækninn vita ef vart verður við breytingar á hegðun eða einhverjar aðrar breytingar hjá barninu.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir sem barnið kann að fá. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.
Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Sialanar

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Þetta lyf á að nota innan 2 mánaða frá því að glasið er opnað.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á eftir EXP: Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má nota Sialanar ef umbúðir hafa verið opnaðar eða þær skemmdar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Sialanar inniheldur
Virka innihaldsefnið er glýkópyrroníum.
Hver ml af mixtúru inniheldur 400 míkrógrömm glýkópyrroníumbrómíðs sem jafngildir 320 míkrógrömmum af glýkópyrroníumi.
Önnur innihaldsefni eru natríumbesóat (E211) (sjá kafla 2 „Sialanar inniheldur natríum og bensósalt“), hindberjabragðefni (sem innheldur própýlenglýkól E1520), súkralósi (E955), sítrónusýra (E330) og eimað vatn.

Lýsing á útliti Sialanar og pakkningastærðir
Sialanar mixtúra, lausn er tær, litlaus vökvi. Hún er afgreidd í 60 ml eða 250 ml rafgulu glasi úr gleri í pappaöskju. Hver askja inniheldur eitt glas, eina 8 ml munngjafarsprautu og eitt millistykki fyrir sprautu. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi
Proveca Pharma Ltd
2 Dublin Landings
North Wall Quay
Dublin 1
Írland

Framleiðandi
Lusomedicamenta - Sociedade Técnica Farmacêutica S.A.,
Estrada Consiglieri Pedroso 69-B,
Queluz de Baixo,
2730-055 Barcarena,
Portúgal

Unither Liquid Manufacturing,
1-3 Allée de la Neste,
Z.I. d'en Sigal,
31770 Colomiers,
Frakkland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: https://www.ema.europa.eu.